

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ESPAÑA



| | | | |
|--|----------|----|-------------------------|
| DATOS DE PRIORIDAD | | A1 | 12 PATENTE DE INVENCION |
| 21 NUMERO | 32 FECHA | | 33 PAIS |
| 21 NUMERO DE SOLICITUD 542244 | | | |
| 32 FECHA DE PRESENTACION 15 ABR. 1985 | | | |

| | | | |
|--|-------------------------|---|---|
| 21 SOLICITANTE(S) NIPPON SHINYAKU CO., LTD. | | NACIONALIDAD japonesa | |
| DOMICILIO 14 Kisshoim Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto, Japón | | | |
| 22 INVENTOR(ES) Hiroshi Enomoto, Masanobu Kawamata, Akira Nomura, Yoshiaki Aoyagi y Fusao Ueda | | | |
| 23 TITULAR(ES) | | | |
| 11 N.º DE PUBLICACION 8604019 | 45 FECHA DE PUBLICACION | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 519.422 | GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN) |
| 51 Int. Cl. Int Cl. ⁴ A61K 9/14, 31/53 | | | |
| 54 TITULO "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR POLVO FINO DE 2,5-DICLOROBENZOGUANAMINA Y SUS SALES" | | | |

57 RESUMEN (IMPORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

MCG.

Se sabe que 2,4-diamino-6-(2,5-dicloro-
rofenil)-1,3,5-triazina y diversas sales de adición de áci-
do del mismo presentan una fuerte actividad antiúlcera (vé-
anse Patentes Japonesas N^{os} 919103 y 1017236). Sin embargo,
al ensayar la actividad antiúlcera de ese compuesto se ha
encontrado que se suscitan desventajas debidas a la falta
de reproductibilidad del nivel de actividad antiúlcera al
administrar el compuesto sin considerar el tamaño medio de
partículas. En particular, se ha visto que el compuesto
carece de una dependencia de la dosis dando lugar por ello
a una incapacidad de predicción, así como a una falta de
reproductibilidad de los niveles de actividad.

La presente invención se basa en el
descubrimiento sorprendente de que se deriva un cierto nú-
mero de ventajas de pulverizar finamente 2,4-diamino-6-(2,5-
diclorofenil)-1,3,5-triazina o una sal de adición de áci-
do aceptable farmacéuticamente del mismo, de tal forma que
el diámetro medio de partículas sea de 20 micras o menos.
Un diámetro medio de partículas particularmente útil es
de 5 a 10 micras, y se han conseguido resultados extrema-
damente buenos cuando el diámetro medio de partículas es
de unas 8 micras.

Cuando 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofe-
nil)-1,3,5-triazina o una sal de adición de ácido acepta-
ble farmacéuticamente del mismo se pulveriza finamente,
de tal forma que el diámetro medio de partículas sea de
20 micras o menos, resulta un número de ventajas muy ines-
peradas. Entre estas ventajas se incluyen una mejora des-
tacada de las propiedades y reproductibilidad de la acti-
vidad. Por ejemplo, la actividad inhibidora frente a la

Úlcera por tensión en ratas mostraba una dependencia de la dosis lineal. Además, muy sorprendentemente, las investigaciones relativas al efecto de toxicidad revelaron que las partículas finamente pulverizadas según la presente invención eran mucho menos tóxicas que las de la técnica anterior, que tienen un diámetro medio de partículas de unas 50 micras. Adicionalmente, se ha observado que la inhibición del aumento de peso corporal, que es un efecto secundario importante de la administración del compuesto de la presente invención o de una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente del mismo, es sólo transitoria y moderada, y que la recuperación es mucho más rápida que la que tiene lugar cuando se administra un compuesto de la técnica anterior, con un diámetro medio de partículas de unas 50 micras.

Por tanto, la presente invención reside en el descubrimiento de una inesperada mejora de las propiedades y disminución de los efectos secundarios cuando se pulverizan finamente 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina y sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, de tal modo que el diámetro medio de partículas sea de 20 micras o menos. También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas de utilidad para el tratamiento de úlceras pépticas en humanos y animales que incluyen 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente del mismo en forma finamente pulverizada, de manera tal que el diámetro medio de partículas sea de 20 micras o menos, preferiblemente 5-10 micras, en combinación con un excipiente aceptable farma-

céuticamente. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, el compuesto puede utilizarse en forma de su sal maleato. Tanto el compuesto como sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente se han hallado particularmente útiles cuando el diámetro medio de partículas es de unas 8 micras. También está incluido en la presente invención el método de tratamiento de úlceras pépticas en seres humanos y animales que comprende administrar a un ser humano o animal que lo requiera una cantidad eficaz terapéuticamente de 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente del mismo, en forma finamente pulverizada, de tal modo que el diámetro medio de partículas sea de 20 micras o menos, preferiblemente de 5 a 10 micras, en combinación con un excipiente aceptable farmacéuticamente. El compuesto puede administrarse tal cual o en forma de una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente. Se ha encontrado particularmente útil a la sal maleato. Los compuestos y sus sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, con un diámetro medio de partículas de unas 8 micras, se han demostrado de utilidad de acuerdo con la presente invención.

Las ventajas de la presente invención se demuestran cuando se administra oralmente a ratas 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina, y se mide su actividad sobre la formación de úlceras inducida por la tensión mediante el método de inmovilización-inmersión en agua. Según este ensayo, cuando se administra el compuesto de la presente invención, es eficaz una dosificación de 1mg/kg, mientras que se ha demostrado ineficaz una dosificación

de 5 mg/kg cuando el compuesto tiene un diámetro medio de partículas de unas 50 micras. Se obtuvieron resultados similares usando la sal maleato de acuerdo con la presente invención. La Tabla 1 siguiente muestra la falta de uniformidad de resultado y dependencia lineal de la dosis cuando se administra a ratas, como se ha descrito antes, el compuesto como es conocido en la técnica, con un diámetro medio de partículas de unas 50 micras.

Tabla 1

| Dosificaciones (mg/kg; per os) | Proporción de inhibición | | |
|-----------------------------------|--------------------------|--|--|
|-----------------------------------|--------------------------|--|--|

| | | | |
|------|-----|-----|-----|
| 0,37 | 37% | 46% | 29% |
| 1,12 | 9% | 29% | 42% |
| 3,72 | 62% | 47% | 33% |

Puesto que 50 micras es un diámetro de partículas común en preparaciones farmacéuticas, era más sorprendente que resultaran según la presente invención tan significativas e importantes ventajas. En la Tabla 2 se indica la actividad inhibidora frente a la úlcera por tensión en ratas del compuesto y las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente en forma finamente pulverizada de la presente invención.

Tabla 2

Proporción de inhibición

| | 0,3 | 1,0 | 3,0 | 10 | 30 mg/kg |
|----------------|-----|-----|-----|-----|----------|
| Sustancia (I) | 33% | 45% | 63% | 70% | 85% |
| Sustancia (II) | 35% | 51% | 70% | 85% | - |

Los datos demuestran la dependencia lineal de la dosis.

Los valores DE_{50} pueden determinarse como 1,22 mg/kg (per os) y 0,90 mg/kg (per os), respectivamente, para la sustancia I - 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina - y para la sustancia II, que es su sal maleato.

Fué además muy inesperado hallar que cuando se probó la toxicidad de 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina con un diámetro medio de partículas de unas 8 micras, por inyección intraperitoneal, no murieron ratas con dosificaciones de hasta 3.000 mg/kg, mientras que el mismo compuesto con un diámetro medio de partículas de unas 50 micras presentaba una DL_{50} de 1.740 mg/kg (1.614 a 1.876) cuando se inyectó intraperitonealmente a ratas machos. Se observó un efecto similar con la sal maleato de acuerdo con la presente invención. En tanto que se determinó que la DL_{50} de la sal maleato con un diámetro medio de partículas de 50 micras era de 495 mg/kg (406 a 604), la sal maleato según la presente invención tenía una DL_{50} de 835 mg/kg (696 a 1.002). Esta disminución de la toxicidad es totalmente inesperada y representa un significativo e importante avance de la técnica.

El compuesto y las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, finamente pulverizados, según la presente invención, parecen mostrar una toxicidad reducida porque son muy distintos los mecanismos para conseguir actividad farmacológica y terapéutica y toxicidad. Los resultados terapéuticos se alcanzan debido a una absorción mejorada, pero los efectos secundarios resultan más probablemente de la retención en el tracto digestivo.

Una ventaja adicional resulta de la

inhibición del aumento del peso corporal, que es uno de los principales efectos secundarios del compuesto y sales de la presente invención. Cuando se administra oralmente a ratas de forma crónica 10 mg/kg o más por día del compuesto o de la sal maleato, se inhibe el aumento del peso corporal. Este es un efecto secundario de las triazinas de este tipo. La inhibición se cree debida a una disminución del consumo de alimentos, recuperándose generalmente el peso corporal al dejar de administrar el compuesto. No obstante, cuando se administró el compuesto o su sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente según la presente invención, con un diámetro medio de partículas de unas 8 micras, la aparición del efecto secundario fue únicamente transitoria y moderada, y fue mucho más rápida la recuperación del peso corporal que la que tuvo lugar cuando se administró el compuesto con un diámetro medio de partículas de unas 50 micras. La mejora fue particularmente destacada cuando se comparó la sal maleato según la presente invención con una sal maleato que tenía un diámetro medio de partículas de unas 50 micras, de acuerdo con el tamaño micrométrico habitual para compuestos farmacéuticos.

La Figura 1 muestra el cambio de pesos corporales que tiene lugar por administración de 15 mg/kg por día a ratas machos (10 ratas en un grupo) durante un período continuo de 12 días. Los tamaños medios de partículas fueron de 8 micras para el compuesto según la presente invención, frente al mismo compuesto con un diámetro medio de partículas de 50 micras.

2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina y sus sales de adición de ácido aceptables far-

Macéuticamente pueden pulverizarse finamente para conseguir el diámetro medio de partículas de 20 micras o menos, usando un molino de chorro PJM-100NP (Nippon Newmatic MEG. Co.). La pulverización se efectúa alimentando 2 kg o menos de sustancia por hora. Puede prepararse de esta manera un diámetro medio de partículas de unas 8 micras. Si es necesario, pueden emplearse agentes de pulverización auxiliares tales como almidón, ácido silícico anhidro, etc. Para medir el tamaño medio de partículas, se dispersa el polvo en solución fisiológica de salina que contiene una gota de Tween 80, con ayuda de un homogeneizador ultrasónico, durante 30 segundos, y se mide por medio del contador Colster TA-II (Coulter Electronics Co., E.E.UU.), equipado con un tubo de abertura de 100 micras.

El compuesto y las sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente según la presente invención pueden formularse en pastillas, recubiertas de azúcar o de otro modo, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, supositorios, emulsiones, suspensiones, jarabes y similares, empleando técnicas farmacéuticas convencionales. Pueden administrarse una o más veces al día, según se precise.

Ejemplos de materiales auxiliares incluyen:

(1) Cargas y diluyentes tales como almidón, lactosa y manita,

(2) Agentes aglomerantes tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa, otros derivados de celulosa, goma arábiga, gelatina, polietilenglicol poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona,

(3) Agentes humectantes tales como glicerina,

(4) Agentes desintegrantes tales como carboximetilcelulosa (excepto la sal sódica), celulosa microcristalina y polietilenglicol,

(5) Agentes retardadores de la solubilización tales como sal sódica de carboximetilcelulosa,

(6) Agentes aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario,

(7) Agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y ésteres de ácidos grasos de glicerina,

(8) Agentes de fluidización tales como ácido silícico anhidro y silicato de aluminio sintético,

(9) Lubricantes tales como talco, estearato magnésico, estearato cálcico y polietilenglicol sólido,

(10) Agentes de recubrimiento tales como AEA (Marca comercial de Sankyo), MPM (Marca comercial de Tanabe), goma laca y TC-5 (Marca comercial de Shin-Etsu).

Las pastillas, pastillas recubiertas con azúcar, cápsulas, comprimidos, píldoras, etc., fabricados a partir de los fármacos de la presente invención pueden contener agentes de recubrimiento usuales, etc., que poseen en ellos agentes no transparentes. Tales materiales pueden fabricarse, por ejemplo, a partir de polímeros o de cera.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse en forma de liberación retardada, bien por microencapsulación o bien median-

te otras técnicas conocidas per se en la industria farmacéutica.

Son ejemplos de aditivos adecuados para preparar supositorios las bases solubles en agua tales como el polietilenglicol y las bases aceitosas tales como la manteca de cacao y el Witepsol (Marca comercial de Dynamit Nobel AG). Tales bases pueden incluir agentes tensioactivos.

Son ejemplos de materiales usados para la fabricación de inyecciones en suspensión, emulsiones, suspensiones, jarabes, etc., los que siguen:

(1) Agentes emulsionantes y de suspensión tales como agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites/grasas, glicol, alcohol tetrahidrofurfurílico y polietilenglicol,

(2) Agentes tensioactivos tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilensorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno, ésteres polioxi-etilénicos de aceite de ricino hidrogenado y lecitina,

(3) Agentes de suspensión tales como sal sódica de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, otros derivados de la celulosa, tragacanto, goma arábiga y otros cauchos naturales,

(4) Agentes de conservación tales como ésteres del ácido para-hidroxibenzoico, cloruro de benzalconio y sales del ácido sórbico.

Las composiciones farmacéuticas de agua

do con la presente invención también pueden contener los habituales agentes colorantes, agentes de conservación, perfumes, acondicionadores, agentes edulcorantes y similares.

5

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen desde aproximadamente el 0,1 al 99,5% y más preferiblemente de alrededor del 0,5 al 95% de 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina o su sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente.

10

En las composiciones de acuerdo con la presente invención, el compuesto o su sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente puede ser el único agente terapéutico, o la composición puede contener otros agentes terapéuticos tales como enzimas digestivas, antiácidos, inhibidores de la secreción de estómago, agentes estomacales aromáticos, agentes estomacales amargos, agentes protectores de la mucosa del estómago, agentes anticolínicos y similares. Las composiciones de la presente invención pueden contener también agentes antiinflamatorios.

15

20

La vía de administración es generalmente oral, aunque también son adecuadas otras vías tales como la administración rectal. Por lo general, la dosificación diaria es del orden de 0,5 a 100 mg/kg, aunque la dosificación exacta puede variar dependiendo de la gravedad de la condición, del grado de síntomas, de la pasada historia médica del paciente y similares. Cuando se administra una gran cantidad, es deseable generalmente dividir la misma en dosificaciones individuales.

25

30

El siguiente ejemplo no limitativo ilustra más particularmente la presente invención.

12033

Ejemplo 1

Se pulveriza 2,4-diamino-6-(2,5-diclorofenil)-1,3,5-triazina (también denominada 2,5-diclorobenzo-guanamina) suministrándola en una proporción no superior a 2 kg/hora a un molino de chorro PJM-100 NP (Nippon Neumatic Mfg. Co.). El compuesto farmacéutico pulverizado se dispersa en una solución fisiológica de salina que contiene una gota de Tween-80, usando un homogeneizador ultrasónico durante 30 segundos, y se mide como media su diámetro de partículas mediante un contador Coulter TA-II (Coulter Electronics Co., EE.UU.), siendo el resultado de unas 8 micras.

Ejemplo 2

2,4-diamino-6-(2',5'-diclorofenil)-1,3,5-triazina (denominada en lo sucesivo abreviadamente "MN") se suministró a una máquina Contraplex 63C (Alpine Co) a un caudal de 500 gramos/hora tras lo cual la MN se transformó en una forma finamente pulverizada. A continuación se midió el diámetro del polvo por el mismo método que en el Ejemplo 1 y se encontró que el diámetro medio era 8,6 micras.

Ejemplo 3

Se suministró MN a una máquina Turbo-mill T-250 (Tabo Kogyo KK) a un caudal de 150 kg/hora. El diámetro medio del polvo fino resultante se midió del mismo modo que anteriormente y se encontró que era 6,6 micras.

Ejemplo 4

Se suministró MN (50 g) a un molino de bolas UB-31 (Yamato Kagaku Sangyo KK) (empleando un recipiente cerámico de 500 ml de volumen interior y bolas cerámicas de aproximadamente 8 mm de diámetro [350 ml]) y

se sometió a pulverización a 200 r.p.m. durante 5 horas. El diámetro medio del polvo fino resultante se midió del mismo modo que anteriormente y se encontró que era 7,3 micras.

5

Ejemplo 5

Se pulverizó finamente MN alimentándola a un atomizador tipo A-5 (Fuji-Pandal) a un caudal de 50 kg/hora y se trató este compuesto como en el Ejemplo 1 para dar un polvo fino de 9,8 micras de diámetro medio.

10

En la figura de los dibujos los ejes de abscisas y de ordenadas son las fechas de administración y los pasos corporales, respectivamente. significa grupos testigo, x-----x significa grupos finamente pulverizados según esta invención y o-----o significa grupos de polvo convencional ordinarios.

15

20

25

30

18044

1

- REIVINDICACIONES -

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

15

20

25

30

1ª.- Un procedimiento para preparar polvo fino de 2,5-diclorobenzoguanamina y sus sales, caracterizado porque la 2,5-diclorobenzoguanamina o sus sales se muelen finamente de tal modo que: (1) cuando la molienda se realiza en un turbo-molino, la 2,5-diclorobenzoguanamina o una de sus sales se suministra a un caudal de 50 a 200 kg/hora y se agita a 3.000 - 10.000 rpm; o (2) cuando la molienda se realiza en un molino de bolas, se coloca en éste una cantidad de bolas correspondiente a 20 - 50% del volumen del recipiente del molino, luego se añade una cantidad de 2,5-diclorobenzoguanamina o una de sus sales correspondiente a 10 - 50% del volumen del recipiente del molino y se trata dicho compuesto a 300-1500 rpm; con lo cual se obtiene un polvo fino de la 2,5-diclorobenzoguanamina o una de sus sales con un tamaño de partículas de no más de 20 micras, y preferiblemente, no mayor de 5 a 10 micras.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la 2,5-diclorobenzoguanamina se emplea en forma de sal maleato.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el diámetro medio de partículas es de

1 - 5 a 10 micras.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el diámetro medio de partículas es de unas 8 micras.

5 5ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR POLVO FINO DE 2,5-DICLOROBENZOGUANAMINA Y SUS SALES".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

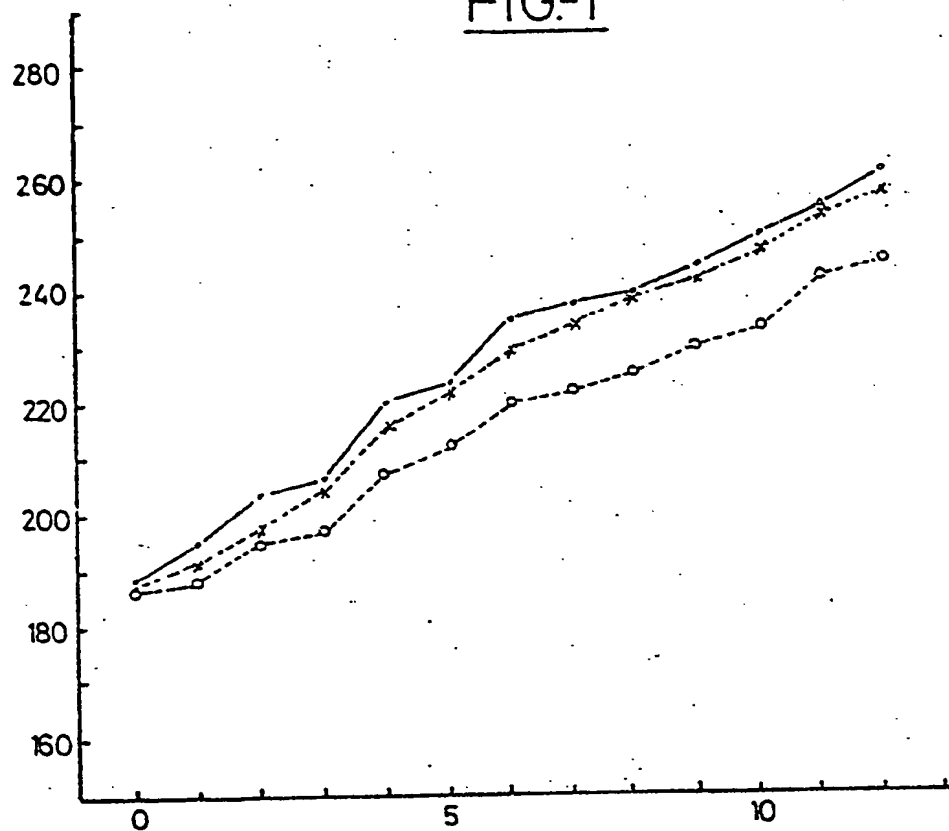
15 ABR. 1985

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

15

CG/10045

FIG-1



Director of Research
For Power

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.